

- [1] W. Krätschmer, L. D. Lamb, K. Fostiropoulos, D. R. Huffman, *Nature (London)* **1990**, *347*, 354–358.
- [2] a) R. Taylor, D. R. M. Walton, *Nature (London)* **1993**, *363*, 685–693; b) A. Hirsch, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1189–1192; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1138–1141; c) *Chem. Unserer Zeit* **1994**, *28*, 79–87; d) *The Chemistry of the Fullerenes*, Thieme, Stuttgart, **1994**.
- [3] Über frühe Versuche zur Totalsynthese von C_{60} siehe: a) F. Diederich, Y. Rubin, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1123–1146; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1101–1123. Zur Synthese potentieller nichtgraphitischer Vorstufen von C_{60} siehe beispielsweise: b) P. Magnus, D. Witty, A. Stamford, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 23–26; c) S. Hagen, U. Nuechter, M. Nuechter, G. Zimmermann, *ibid.* **1994**, *35*, 7013–7014; d) M. J. Plater, *Synlett* **1993**, 405–406; e) F. Sbrogiò, F. Fabris, O. DeLucchi, *ibid.* **1994**, 761–762; f) G. Mehta, K. V. Rao, *ibid.* **1995**, 319–320; g) J. S. Siegel, T. J. Seiders, *Chem. Br.* **1995**, 313–316.
- [4] a) W. E. Barth, R. G. Lawton, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 380–381; b) R. G. Lawton, W. E. Barth, *ibid.* **1971**, *93*, 1730–1745; c) J. C. Hanson, C. E. Nordman, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1976**, *32*, 1147–1153.
- [5] L. T. Scott, M. M. Hashemi, D. T. Meyer, H. B. Warren, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7082–7084. Das hier beschriebene Herstellungsverfahren wurde weiterentwickelt: L. T. Scott, P.-C. Cheng, M. S. Bratcher, *Seventh International Symposium on Novel Aromatic Compounds*, Victoria, BC, Kanada, 19–24 Juli 1992, Abstract 64.
- [6] Alternative pyrolytische Synthesen von **1**: a) A. Borchardt, A. Fuchicello, K. V. Kilway, K. K. Baldridge, J. S. Siegel, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1921–1923; b) G. Zimmermann, U. Nuechter, S. Hagen, M. Nuechter, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4747–4750.
- [7] L. T. Scott, M. M. Hashemi, M. S. Bratcher, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1920–1921.
- [8] A. Ayalon, M. Rabinovitz, P.-C. Cheng, L. T. Scott, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 1691–1692; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1636–1637.
- [9] A. Ayalon, A. Sygula, P.-C. Cheng, M. Rabinovitz, P. W. Rabideau, L. T. Scott, *Science* **1994**, *265*, 1065–1067.
- [10] R. Haag, R. Fleischer, D. Stalke, A. deMeijere, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1642–1644; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, Nr. 13/14.
- [11] A. H. Abdourazak, A. Sygula, P. W. Rabideau, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3010–3011.
- [12] A. Sygula, H. E. Folsom, R. Sygula, A. H. Abdourazak, Z. Marcinow, F. R. Fronczek, P. W. Rabideau, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2571–2572.
- [13] H. Becker, G. Javahery, S. Petrie, P.-C. Cheng, H. Schwartz, L. T. Scott, D. K. Bohme, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11636–11637.
- [14] R. Faust, K. P. C. Vollhardt, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1471–1473.
- [15] P. W. Rabideau, A. H. Abdourazak, H. E. Folsom, Z. Marcinow, A. Sygula, R. Sygula, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7891–7892. Von einem fehlgeschlagenen Versuch, **8** zu erhalten, wurde berichtet: Lit. [3c].
- [16] M. L. McKee, W. C. Herndon, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **1987**, *153*, 75–84.
- [17] A. Sygula, P. W. Rabideau, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1497–1499.
- [18] a) J. Plater, H. S. Rzepa, F. Stoppa, S. Stossel, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1994**, 399–400; b) A. Sygula, P. W. Rabideau, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2271–2272.
- [19] M. J. Plater, H. S. Rzepa, S. Stossel, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1567–1568.
- [20] J. Groß, G. Harder, F. Vögtle, H. Stephan, K. Gloe, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 523–526; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 481–484.
- [21] R. Taylor, G. J. Langley, H. W. Kroto, D. R. M. Walton, *Nature (London)* **1993**, *366*, 728–731, zit. Lit.
- [22] F. T. Edelmänn, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1071–1075; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 981–985, zit. Lit.
- [23] a) J. E. McMurry, G. J. Haley, J. R. Matz, J. C. Clardy, J. Mitchell, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 515–516; b) A. Schröder, H.-B. Meikelburger, F. Vögtle, *Top. Curr. Chem.* **1994**, *172*, 179–201.
- [24] a) J. L. Pierre, P. Baret, P. Chautemps, M. Armand, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2986–2988; b) C. Cohen-Addad, P. Baret, P. Chautemps, J. L. Pierre, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1983**, *39*, 1346–1349; c) H. C. Kang, A. W. Hanson, B. Eaton, V. Boekelheide, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1979–1985. Zu Hauptgruppenmetallkomplexen von **13** siehe: d) H. Schmidbaur, R. Hager, B. Huber, G. Müller, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 354–365; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 338–340; e) T. Probst, O. Steigelmann, J. Riede, H. Schmidbaur, *ibid.* **1990**, *102*, 1471–1473 bzw. **1990**, *29*, 1397–1398.
- [25] **Ergänzung bei der Korrektur** (26. Mai 1995): Kürzlich wurde die Bildungsenthalpie von Corannulen zu $\Delta H_f^\circ = 342.3 \pm 5.6 \text{ kJ mol}^{-1}$ bestimmt: T. Kobayashi, M. Sakiyama, K. Yamamoto, P.-C. Cheng, L. T. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3270–3271.

Fortschritte in der Oligosaccharidsynthese durch eine neue, orthogonale Glycosylierungsstrategie

Hans Paulsen*

Glycokonjugate haben zahlreiche wichtige biologische Funktionen^[1, 2]. Um diese zu studieren, benötigt man definierte natürliche und modifizierte Glycokonjugate. Folglich gab es in den letzten Jahren intensive Anstrengungen zur Synthese von Glycokonjugaten, was zu einer bemerkenswerten Verbesserung der Oligosaccharidsynthese geführt hat. Es wurden neue Glycosylierungsmethoden mit effizienten Abgangsgruppen entwickelt, die unter milden Bedingungen gute Ausbeuten und hohe Stereoselektivitäten ergeben. Besonders bewährt haben sich hierbei – jeweils in ihren modifizierten Formen – die Halogenid-, die Thioglycosid- und die Trichloracetimidat-Methode^[3–5]. Auch die Kombination von chemischen und enzymatischen Reaktionen ist möglich, sofern die Glycosyltransferasen und die aktivierten Nucleotidzucker zur Verfügung stehen^[6].

Die effektivste Methode zum Aufbau größerer Oligosaccharide ist die Blocksynthese, bei der Blöcke von Di- oder Trisacchariden gekuppelt werden; innerhalb der nichtreduzierenden Blocksequenzen ist die Konfiguration der anomeren Zentren dann bereits fixiert^[7]. Eine Schwierigkeit liegt darin, daß an der reduzierenden Einheit eines Blocks das anomere Zentrum von neuem aktiviert werden muß, um die Kupplung der Blöcke durchzuführen. Diese Aktivierung am anomeren Zentrum soll möglichst wenig Reaktionsschritte erfordern oder am besten direkt möglich sein. So sind von Blöcken beispielsweise 2-(Trimethylsilyl)ethylglycoside dargestellt worden^[8], die leicht zu spalten und in die aktivierten Trichloracetimidate zu überführen sind^[5, 9]. Auch glycalartige Strukturen lassen sich durch Epoxidierung aktivieren, so daß eine neue Kupplungsreaktion möglich wird^[10]. Am günstigsten ist es aber, die stabilen Thioglycoside am anomeren Zentrum des Blocks einzusetzen, da hiermit hinsichtlich der Struktur und der Promotoren eine hohe Variabilität möglich ist.

[*] Prof. Dr. H. Paulsen
Institut für Organische Chemie der Universität
Martin-Luther-King-Platz 6, D-20146 Hamburg
Telefax: Int. + 40/4123-3834

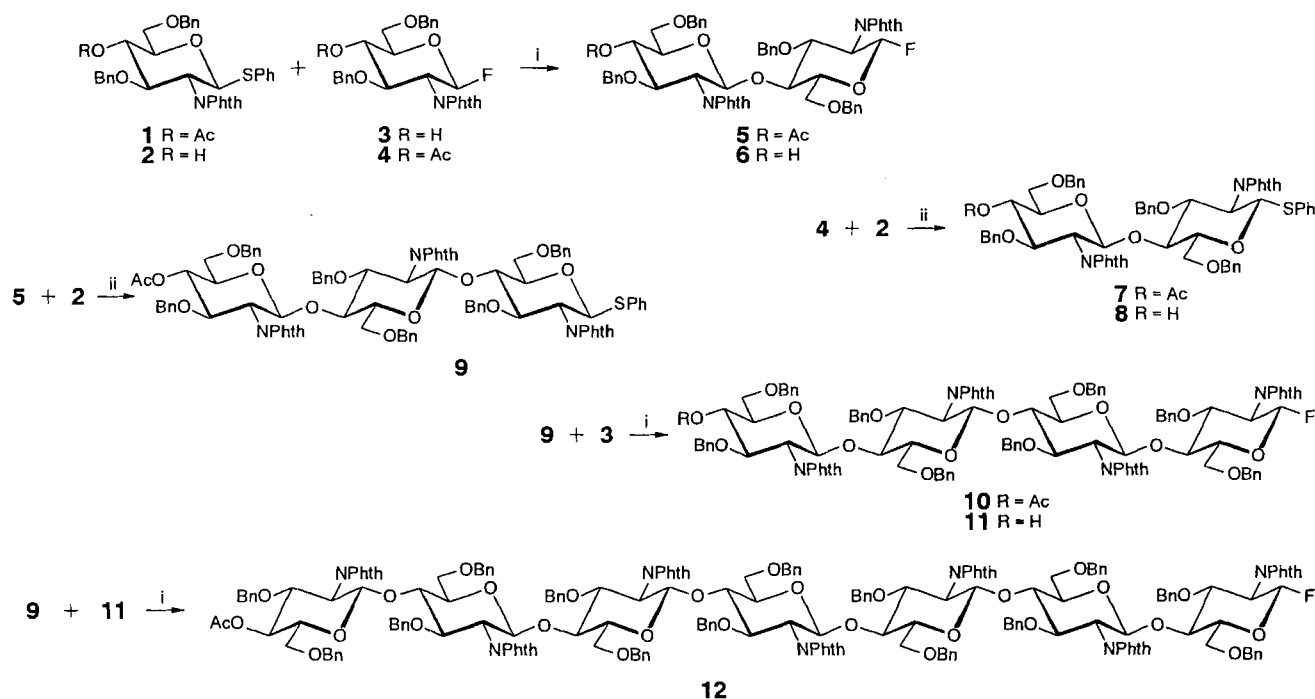
Der Aufbau eines Oligosaccharid-Syntheseblocks erfordert aber ebenfalls eine Glycosylierungsreaktion. Will man einen thioglycosidhaltigen Block synthetisieren, so muß für die Aufbaureaktion ein anderes Glycosylierungsverfahren mit einer anderen Abgangsgruppe für den Donor gewählt werden, da sonst das potentiell aktivierbare Thioglycosid am Syntheseblock zerstört wird. Hierfür gibt es mehrere Strategien, die je nach Blockierungsmuster mehr oder weniger zusätzliche Reaktions-schritte erfordern. Es ist auch vorgeschlagen worden, durch Benzylsubstituenten aktivierte Acceptoren mit durch Acetylgruppen desaktivierten Donoren zu koppeln^[11, 12]. Ogawa et al.^[13] beschrieben kürzlich eine interessante und richtungsweisende Strategie, die von einem Satz von zwei Donoren ausgeht, die in einer orthogonalen Glycosylierungsreaktion verlängert werden können.

Die Verfahrensweise wurde an einer Modellreaktionsfolge (Schema 1) demonstriert, die zu langkettigen $\beta(1 \rightarrow 4)$ -glycosidisch verknüpften 2-Acetamido-2-desoxy-D-glucose-Einheiten führt. Die beiden Bausteine sind das Thioglycosid **1** und das Glycosylfluorid **4**. Es ist möglich, das Thioglycosid **1** mit dem entacetylierten Glycosylfluorid **3** zu koppeln, so daß das Fluor am anomeren Zentrum unverändert bleibt, und das erhaltene Disaccharid **5** mit dem aktivierten anomeren Zentrum unmittelbar für eine neue Glycosidsynthese eingesetzt werden kann. Umgekehrt läßt sich das Glycosylfluorid **4** mit dem entacetylierten Thioglycosid **2** zum Disaccharid **7** umsetzen, wobei jetzt die Thioglycosidgruppe unverändert bleibt, die ohne weitere Zusatzschritte ebenfalls direkt für eine neue Glycosidsynthese eingesetzt werden kann. Es ist somit eine wechselseitige Glycosidierung ohne Zerstörung des aktiven anomeren Zentrums am jeweiligen Acceptor möglich. Diese erfolgversprechende Strategie läßt sich auch auf andere Systeme übertragen.

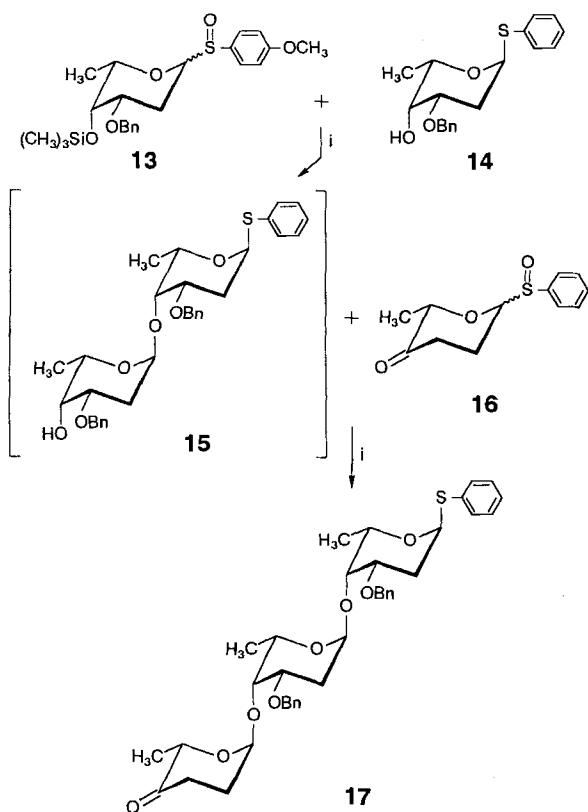
Die Aktivierung des jeweils eingesetzten Phenylthioglycosides erfolgt mit *N*-Iodsuccinimid(NIS)-Trifluormethansulfonsäure(TfOH) oder (AgOTf), wobei die Phenylthiogruppe als Abgangsgruppe fungiert. Beim Einsatz der jeweiligen Glycosylfluoride wird als Promotor das Reagens $\text{Cp}_2\text{HfCl}_2\text{-AgClO}_4$ benutzt. Mit zwei Monosacchariden, **1** und **4**, und zwei Reagentien lassen sich somit größere Oligosaccharidblöcke aufbauen. Die Verbindungen **1** und **4** enthalten an C-2 eine *N*-Phthaloylgruppe, die in diesem Fall eine einheitliche β -glycosidische Verknüpfung induziert.

Die Anwendung des Verfahrens wurde wie folgt demonstriert: Die Umsetzung von **1** mit **3** ergibt das Disaccharid **5** (85%), umgekehrt ist durch Umsetzung des Donors **4** mit **2** das Disaccharid **7** (81%) erhältlich. Der Baustein **5** ist mit **2** zum Trisaccharid **9** (72%) umzusetzen. Die anschließende Kupplung von **9** mit **3** führt zum Tetrasaccharid **10** (65%). Nach Entacetylierung von **10** zu **11** ist jetzt eine Blockkondensation des Trisaccharids **9** mit **11** möglich, und es ergibt sich das Heptasaccharid **12** (67%). Es werden somit Phenylthioglycoside und Glycosylfluoride sowohl als Donor als auch Acceptor benutzt, und zusätzliche Reaktionsstufen zur Aktivierung des anomeren Zentrums sind in beiden Fällen nicht notwendig.

Eine ähnliche Strategie wurde von Kahne et al.^[14] für eine sehr elegante Synthese eines Trisaccharides in praktisch einem Reaktionsschritt entwickelt. Kahne et al. setzten als Bausteine die S-Glycoside **13**, **14** und **16** mit erheblich unterschiedlicher Reaktivität am anomeren Zentrum ein (Schema 2). Die Differenzierung der Reaktivität wird wie folgt erreicht: Am wenigsten reaktiv ist ohne Zweifel das Phenylthioglycosid **14**. Erheblich reaktiver ist das Phenylsulfoxid **16**. Die Reaktivität von **16** läßt sich aber noch erhöhen, indem man in den Phenylrest eine Methoxygruppe einführt und so das hochreaktive *p*-Methoxyphenylsulfoxid **13** erhält.



Schema 1. i) NIS-TfOH(AgOTf); ii) $\text{Cp}_2\text{HfCl}_2\text{-AgClO}_4$.



Schema 2. i) TfOH, $\text{HC}\equiv\text{CCO}_2\text{CH}_3$, -78°C .

Die Bausteine **13**, **14** und **16** werden einfach in $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ in Gegenwart von TfOH und $\text{HC}\equiv\text{CCO}_2\text{CH}_3$ bei -78 bis -70°C gemischt, und nach 45 min ist das Trisaccharid **17** in

25 % zu isolieren. Es ist anzunehmen, daß das wenig reaktive **14** primär mit dem hochreaktiven **13** zum Disaccharid **15** reagiert; durch TfOH wird gleichzeitig der Silylether gespalten und das gebildete **15** reagiert mit dem Baustein **16** von mittlerer Reaktivität zu **17**.

Die beiden Beispiele dürften einen Weg weisen, um in Kenntnis des heute verfügbaren großen Arsenal von Glycosylierungsreaktionen^[15, 16] ähnliche Strategien zu entwickeln.

Stichworte: Glycosylfluoride · Oligosaccharidsynthesen · Thio-glycoside

- [1] A. Varki, *Glycobiology* **1993**, 3, 97.
- [2] R. A. Dwek, *Biochem. Soc. Trans.* **1995**, 23, 1.
- [3] O. Lockhoff, *Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie*, Vol. E 14a/3, Thieme, Stuttgart, **1992**, 621.
- [4] K. Toshima, K. Tatsuda, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1503.
- [5] R. R. Schmidt, W. Kinzy, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1994**, 50, 21.
- [6] C.-H. Wong, R. L. Halcomb, Y. Ichikawa, T. Kajimoto, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 569; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 521.
- [7] H. Paulsen, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 851; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 823.
- [8] J. Jansson, G. Naori, G. Magnusson, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3181.
- [9] H. Paulsen, M. Pries, J. P. Lorentzen, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 389.
- [10] S. J. Danishefsky, K. F. McClure, J. T. Randolph, R. B. Ruggeri, *Science* **1993**, 260, 1307; J. T. Randolph, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1538; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1470.
- [11] D. R. Mootoo, P. Konradsson, U. Udodong, B. Fraser-Reid, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5583.
- [12] L. A. J. M. Sliedregt, K. Zegelaar-Jaarsveld, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *Synlett* **1993**, 335.
- [13] O. Kanie, Y. Ito, T. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 12073.
- [14] S. Raghavan, D. Kahne, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 1580.
- [15] G.-J. Boons, S. Isles, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3593.
- [16] *Modern Methods in Carbohydrate Synthesis* (Hrsg.: S. E. Khan, R. A. O'Neill), Harwood Academic Publisher, Chur, Schweiz, im Druck.